

PCT
 WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



| | | |
|---|-----------|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 31/415 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/32939 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Oktober 1996 (24.10.96) |
| | | (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/01568 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. April 1996 (13.04.96) |
| | | (30) Prioritätsdaten: 195 14 579.8 20. April 1995 (20.04.95) DE |
| | | (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim (DE). |
| | | (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ESSER, Franz [DE/DE]; Posener Strasse 30, D-55218 Ingelheim (DE). STAEHLE, Helmut [DE/DE]; Rotweinstrasse 23, D-55218 Ingelheim (DE). LUETTKE, Sven [DE/DE]; Am St. Jakobsberg 35, D-55437 Ockenheim (DE). MURAMATSU, Ikuonobu [JP/JP]; 3-18-2, Shibahara, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-11 (JP). KITAGAWA, Hisato [JP/JP]; 5-19-10, Kofudai, Noto-cho, Noto-gun, Osaka Prefecture 563-01 (JP). UCHIDA, Shuji, M., D. [JP/JP]; 3-17-16, Ueno-Higashi, Toyonaka 560 (JP). |
| Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> | | |

(54) Title: USE OF α_{1L} AGONISTS IN THE TREATMENT OF INCONTINENCE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON α_{1L} -AGONISTEN ZUR BEHANDLUNG DER HARNINKONTINENZ

(57) Abstract

The invention concerns the use of α_{1L} agonists in the treatment of incontinence.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von α_{1L} -Agonisten zur Behandlung der Harninkontinenz.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AM | Armenien | GB | Vereinigtes Königreich | MX | Mexiko |
| AT | Österreich | GE | Georgien | NE | Niger |
| AU | Australien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BB | Barbados | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BE | Belgien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BF | Burkina Faso | IE | Irland | PL | Polen |
| BG | Bulgarien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BJ | Benin | JP | Japan | RO | Rumänien |
| BR | Brasilien | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| BY | Belarus | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CA | Kanada | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea | SG | Singapur |
| CG | Kongo | KZ | Kasachstan | SI | Slowenien |
| CH | Schweiz | LI | Liechtenstein | SK | Slowakei |
| CI | Côte d'Ivoire | LK | Sri Lanka | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LR | Liberia | SZ | Swasiland |
| CN | China | LK | Litauen | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| EE | Eestland | MG | Madagaskar | UG | Uganda |
| ES | Spanien | ML | Mali | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | MN | Mongolei | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MR | Mauritanien | VN | Vietnam |
| GA | Gabon | MW | Malawi | | |

VERWENDUNG VON α_1L -AGONISTEN ZUR BEHANDLUNG DER HARNINKONTINENZ

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von α_1L -Agonisten für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Stressinkontinenz.

Die Ursache der weiblichen Stressinkontinenz ist meist eine Beckenbodenschwäche, z.B. nach mehreren schweren Geburten. Sie kann aber auch auf Innervationsstörungen des Beckenbodens, einer angeborenen zu kurzen Harnröhre oder selten auf operativen Verletzungen des Schließmuskels beruhen. Die Abnahme der Östrogenspiegel in der Postmenopause fördert die Stressinkontinenz.

Als Stressinkontinenz wird plötzlicher Harnverlust bezeichnet, der durch eine Blasenauslaßinkompetenz bei unauffälliger Blasenmotorik während des Auftretens von interabdominalen Drucksteigerungen durch Husten, Pressen, Niesen, schwerem Heben usw. verursacht ist.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß der α_1L -Subtyp des adrenergen Rezeptors einen signifikanten Einfluß auf den Kontinenzmechanismus der Urethertonisierung hat.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von α_1L -Adrenozeptoragonisten zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Stressinkontinenz, beziehungsweise für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Stressinkontinenz. Von besonderem Interesse ist die Verwendung von Aminoimidazolinen der allgemeinen Formel



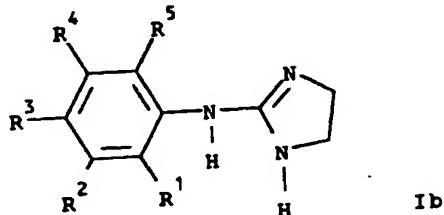
sowie deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen.

In der allgemeinen Formel I bedeuten

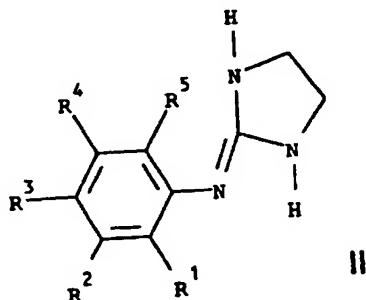
- Y einen gegebenenfalls substituierter Phenyl- oder Naphthylrest
oder
- Y einen 5- oder 6-gliedrigen gegebenenfalls maximal ungesättigten und
gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring, der als Heteroatome
Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält,
und
- X -NH-, -CH₂-, -OCH₂-, -O-CHCH₃-, -CH=N-NH-, -N=N- oder -NZ-,
mit Z = -CH₂-CH=CH₂ oder Cyclopropylmethyl.

Bevorzugt sind Verbindungen, worin X -NH- ist und/oder Y ein
gegebenenfalls substituiertes Thienyl, Furyl, Pyrrol, Tetrahydropyrrolyl,
Pyridyl, Pyrazinyl, Pyranyl, 1,3-Thiazolyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, 1,2,4-Triazolyl,
1,2,3-Triazolyl, Tetrazolyl, Isothiazolyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl,
Thiadiazinyl oder Piperidinyl ist, das über ein C-Atom an die Gruppe X
gebunden ist. Bevorzugt ist z.B. die Verwendung von Tiamenidin.

Bevorzugt für diese Verwendung sind Imidazoline der allgemeinen Formel
Bevorzugt für diese Verwendung sind Imidazolidine der allgemeinen Formel



bzw. Imidazolidine der allgemeinen Formel
bzw. Imidazolidine der allgemeinen Formel



worin

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ unabhängig voneinander wie folgt definiert sind:

R₁ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt C₁-C₄-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl,
 R₂ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl, C₁-C₆-Alkoxy, bevorzugt C₁-C₄-Alkoxy,
 besonders bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF₃, -OCF₃,
 oder NR⁶R⁷ mit

R₃ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt C₁-C₄-Alkyl,
 besonders bevorzugt Methyl, oder C₂-C₄-Acyl, besonders bevorzugt Acetyl,

R₄ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl, C₁-C₆-Alkyl,
 bevorzugt C₁-C₄-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, oder C₂-C₄-Acyl,
 besonders bevorzugt Acetyl;

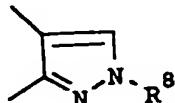
oder

R₆ und R₇ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen
 gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus
 der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei jedes
 weitere Stickstoffatom durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, substituiert sein
 kann;

oder R₆ und R₇ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom
 Phthalimido;

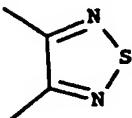
oder

R₁ und R₂ bilden zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



R₈ C₁-C₃-Alkyl, bevorzugt Methyl;

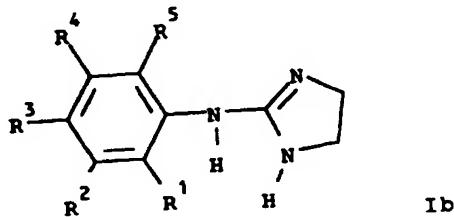
oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R³, R⁴ und R⁵ wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten, sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze.

Die Formel I und I' beziehungsweise Ib und II stellen gleichwertige tautomere Strukturen dar. Die Darstellung der einen Struktur (z.B. Ib) schließt jeweils die andere Struktur (z.B. II) ein.

Bevorzugt sind ferner Imidazoline der allgemeinen Formel Ib



worin

R¹ Wasserstoff, Ethyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃ ist,

R² Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder -NR⁶R⁷ ist, worin

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, C₂-C₄-Acyl, bevorzugt Acetyl und

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, C₂-C₄-Acyl, bevorzugt Acetyl ist

oder

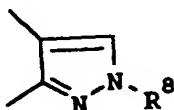
R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R^3 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, NH₂ oder Cyclopropyl ist;

R^4 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃ ist;

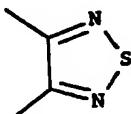
R^5 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Ethyl oder Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃ ist;

oder
 R^1 und R^2 zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



bilden, worin R⁸ Methyl ist,

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R^3 , R^4 und R^5 wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten; insbesondere solche, worin

R^1 Wasserstoff oder Methyl ist;

R^2 Methyl, Chlor, CF₃, NH₂ oder N(CH₃)₂ ist;

R^3 Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom ist;

R^4 Wasserstoff ist;

R^5 Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom ist.

Besonders hervorgehoben wird die Verwendung von
 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
 2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
 2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin,
 2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin
 oder
 2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylimino)-imidazolidin.

Als heterocyclische Beispiele für den Rest NR^6R^7 werden genannt:

Pyrrol, Δ^2 -Pyrrolin, Δ^3 -Pyrrolin, Tetrahydropyrrol, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Imidazol, Imidazolin, 1,3-Thiazol, Piperidin, Piperazin, 4-C₁ bis C₄-Alkylpiperazin, C₁ bis C₄-Alkylpiperazin, 2,5-Diketopiperazin, bevorzugt N-Methylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Phthalimido, Succinimido.

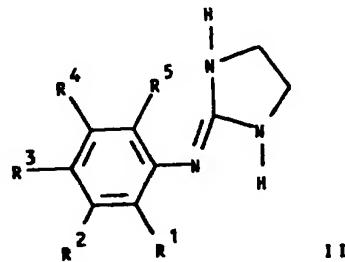
Als Alkyl im Sinne der vorliegenden Definition werden - auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind - verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl-, iso-Propyl, iso-Butyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, Hexyl, iso-Hexyl.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mehreren Halogenatomen einer Hydroxygruppe, einer Alkylgruppe, bevorzugt Methyl substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl genannt.

Ein Teil der in der allgemeinen Formel Ib definierten Imidazoline ist neu. Die Erfindung betrifft deshalb auch neue substituierte 2-Phenylimino-imidazolidine, ihre Verwendung als Arzneimittel sowie Verfahren in ihrer Herstellung.

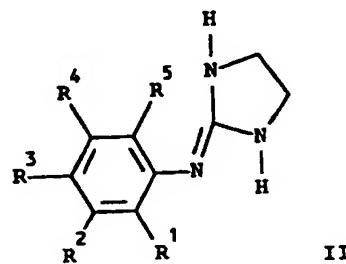
2-(Phenylimino)-imidazolidine ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel sind bekannt, so z.B. aus den DE-OS'en 19 29 950 und 23 16 377, wobei die blutdrucksenkende Eigenschaften der dort beschriebenen Verbindungen im Vordergrund stehen.

Neue substituierte 2-(Phenylimino)-imidazolidine der allgemeinen Formel II



weisen überraschende pharmakologische Eigenschaften auf und sind insbesondere zur Behandlung der Harninkontinzenzen geeignet.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt C₁-C₄-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl, C₁-C₆-Alkoxy, bevorzugt C₁-C₄-Alkoxy, besonders bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF₃ oder -OCF₃;

R² -NR⁶R⁷ mit

R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt C₁-C₄-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C₂-C₄-Acyl, besonders bevorzugt Acetyl;

R⁷ Wasserstoff, Cyclopropyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt C₁-C₄-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C₂-C₄-Acyl, besonders bevorzugt Acetyl;

oder

R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei jedes weitere Stickstoffatom durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann; oder R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

R^3 Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt C₁-C₄-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C₁-C₆-Alkoxy, bevorzugt C₁-C₄-Alkoxy, besonders bevorzugt Wasserstoff, Methoxy, CF₃ oder -OCF₃;

R^4 Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt C₁-C₄-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, Wasserstoff oder Halogen;

R^5 Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt C₁-C₄-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C₁-C₆-Alkoxy, bevorzugt C₁-C₄-Alkoxy, besonders bevorzugt Methoxy, Halogen, CF₃ oder -OCF₃ bedeuten können, sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen 2-(3-Diethylamino-2-methyl)imidazolidin.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen

R^1 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Cyclopropyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, CF₃ oder -OCF₃;

R^2 -NR⁶R⁷ mit

R^6 Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl oder Acetyl,

R^7 Wasserstoff, Cyclopropyl, C₁-C₄-Alkyl oder Acetyl,
oder

R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

R^3 Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃ oder -OCF₃;

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Methyl, Halogen;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, CF₃ oder
-OCF₃ bedeuten; insbesondere solche, worin

R¹ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt
Methyl, Cyclopropyl, C₁-C₃-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen,
bevorzugt Chlor oder Brom, CF₃;

R² -NR₆R₇ mit

R⁶ Wasserstoff, Cyclopropyl, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl,

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl,
oder R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R³ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt
Methyl, Cyclopropyl, C₁-C₃-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen,
bevorzugt Chlor oder Brom, CF₃;

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt
Methyl, Cyclopropyl, C₁-C₃-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen,
bevorzugt Chlor oder Brom;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt
Methyl, Cyclopropyl, C₁-C₃-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen,
bevorzugt Chlor oder Brom, CF₃ bedeuten; insbesondere solche, worin

R¹ Wasserstoff oder Methyl ist,

R² -NR₆R₇ mit

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Methoxy
oder

R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R³ Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor oder Brom;

R⁴ Wasserstoff

R⁵ Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom bedeuten;

sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze,
insbesondere deren Hydrobromide oder Hydrochloride.

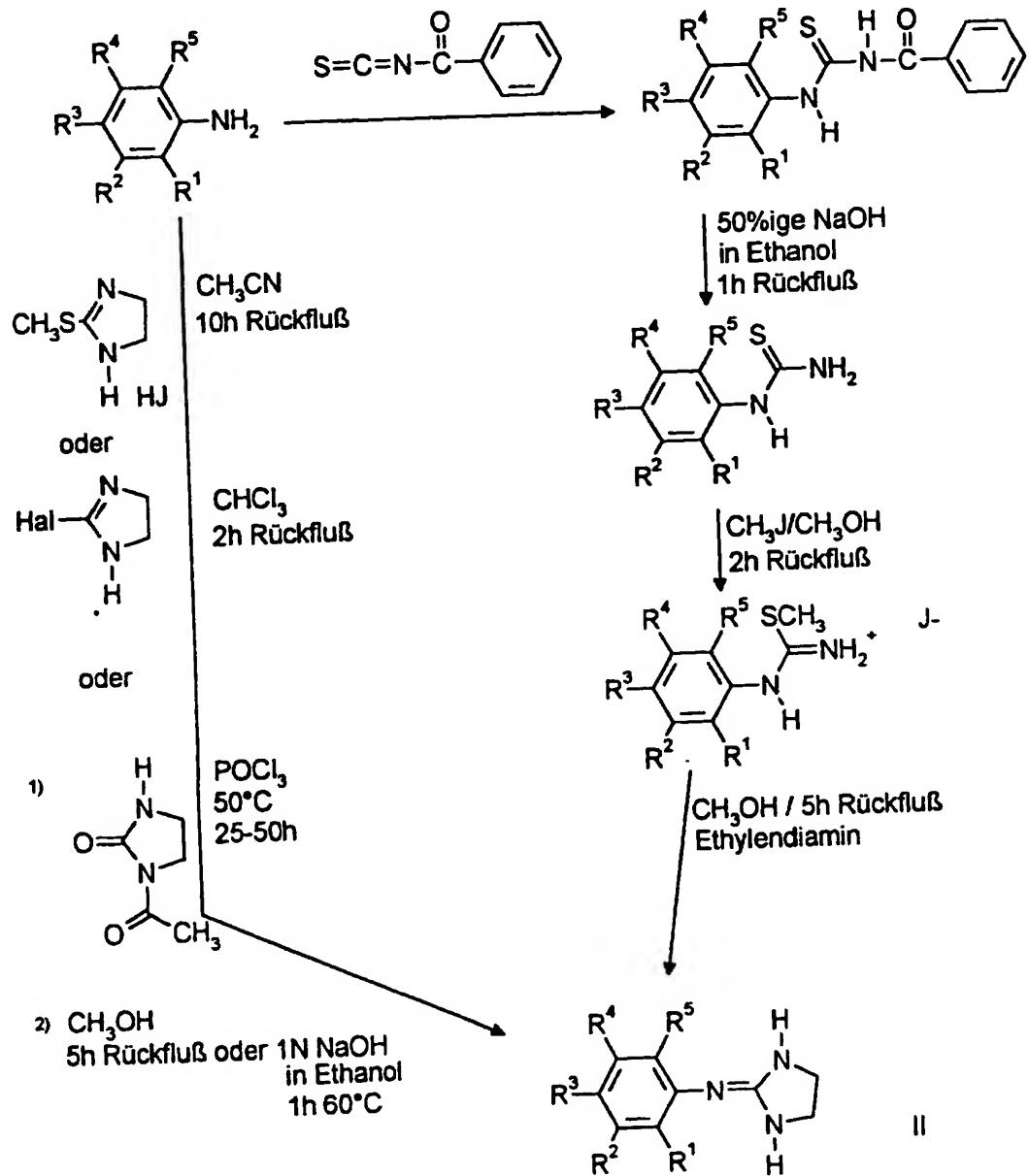
Besonders hervorzuheben sind beispielsweise

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin

und

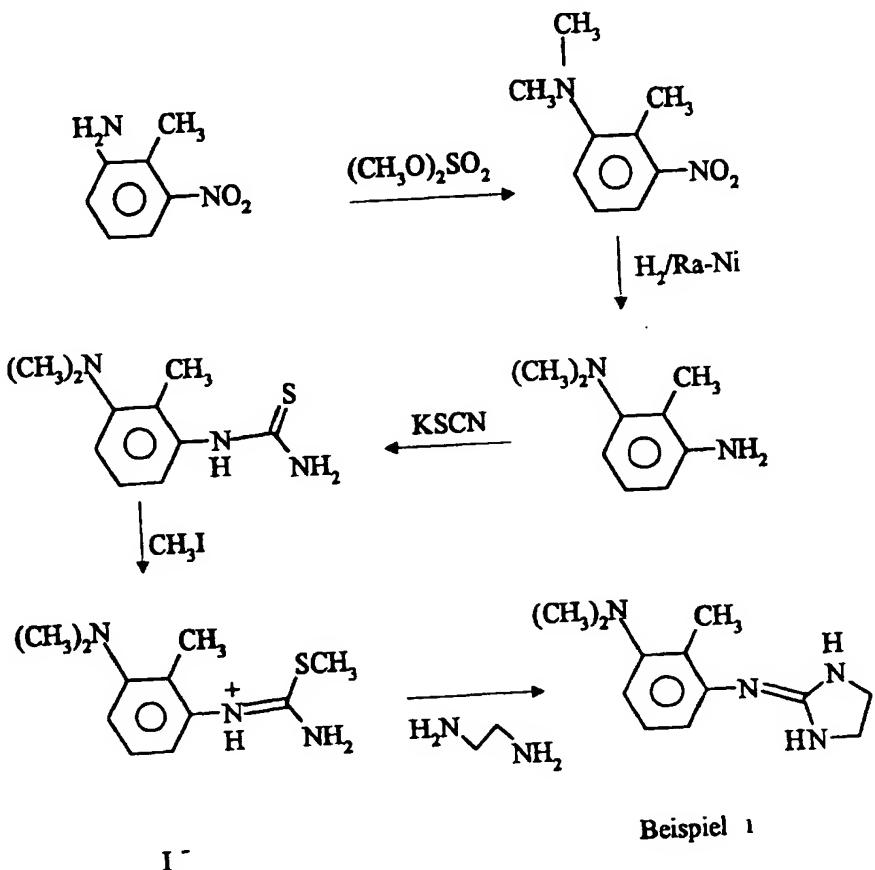
2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und II können nach an sich bekannten Analogieverfahren aus dem Stand der Technik hergestellt werden. Eine Auswahl der bevorzugten Verfahren ist in den nachfolgenden Syntheseschemata anhand konkreter Beispiele beispielhaft dargestellt.



Syntheseschema I

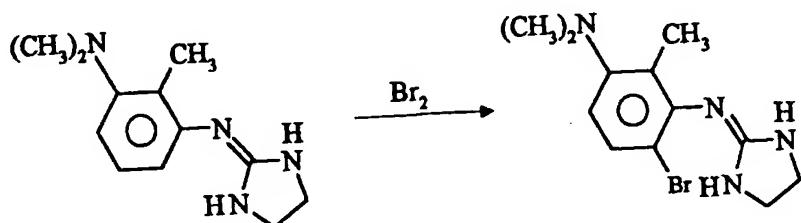
Anhand einzelner Beispiele werden die bevorzugten Verfahren zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen erläutert.



Syntheseschema II

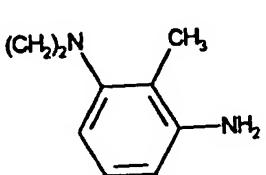
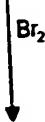
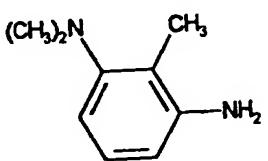
Die Methylierung des Ausgangsmaterials, des 2-Methyl-3-nitro-anilins kann auch in Analogie zur Leuckart-Wallach Reaktion unter Verwendung von $\text{HCOOH}/\text{CH}_2\text{O}$ oder unter Verwendung von Dimethylcarbonat anstelle von Dimethylsulfat erfolgen.

Die Verbindung 2 ist durch Bromierung von Verbindung 1 unter üblichen Reaktionsbedingungen herstellbar

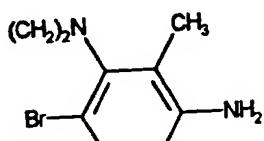


Beispiel 2

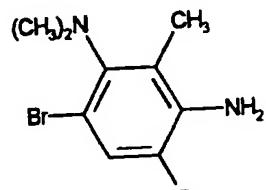
Das nachfolgende Syntheseschema erläutert die Herstellung der Verbindungen 2, 3 und 4



Beispiel 2

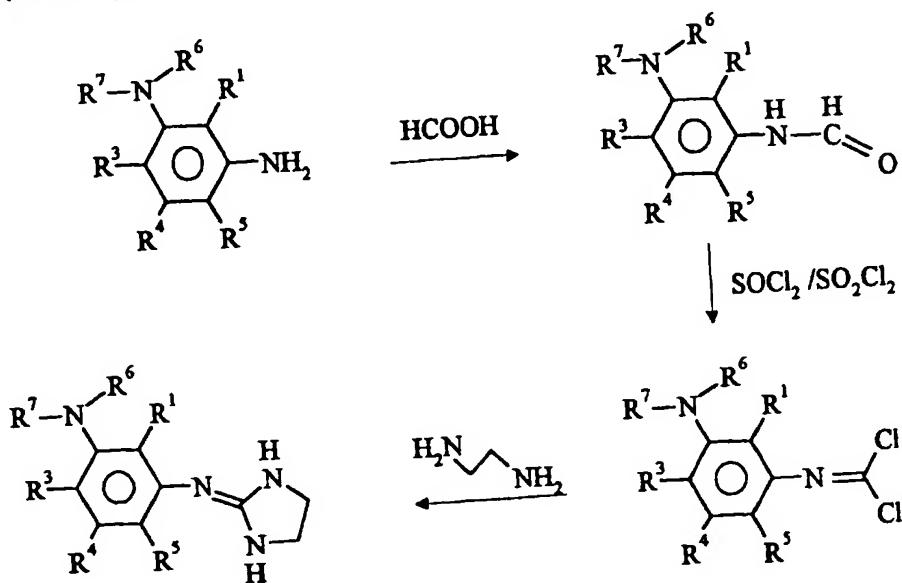


Beispiel 3

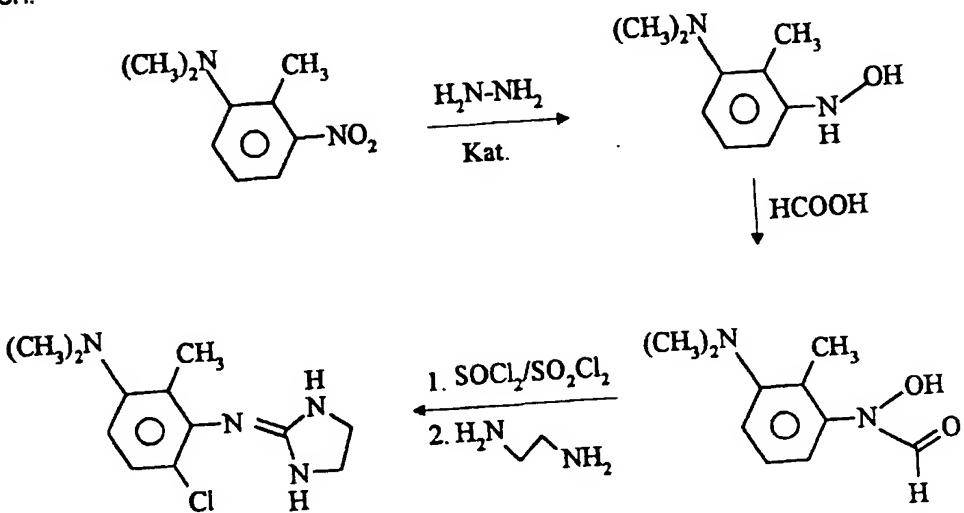


Beispiel 4

Weitere Synthesevarianten sind nachfolgend dargestellt.



In Analogie zu einer von N.R. Ayyangar (Synthesis 1987, 64) beschriebenen Methode kann die Verbindung 5 und strukturähnliche Verbindungen hergestellt werden.



Beispiel 5

Beispiel 1

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin

1. Stufe:

83.6g 2-Methyl-3-nitroanilin, 190 g K₂CO₃ und 260 ml Wasser werden zusammen auf 100°C erhitzt. 27 ml Dimethylsulfat werden innerhalb 1 Stunde zugetropft, anschließend wird eine weitere Stunde erhitzt. Nach dem Erkalten auf Raumtemperatur wird die obere Schicht abgetrennt und die verbleibende wässrige Phase viermal mit Ether extrahiert.

Die vereinigten Etherextrakte werden mit der oberen Schicht vereint, mit MgSO₄ getrocknet, und im Vakuum eingeengt. Man erhält 73 g N,N-Dimethyl-2-methyl-3-nitroanilin.

2. Stufe:

73 g N,N-Dimethyl-2-methyl-3-nitroanilin werden in 800 ml Methanol gelöst und bei 20°C und 5 bar Wasserstoff unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Man erhält 57 g 3-Dimethylamino-2-methylanilin.

3. Stufe:

57 g 3-Dimethylamino-2-methyl-anilin, 1,15 l Aceton, 36,6 g KSCN und 43,8 ml Benzoylchlorid werden zusammen 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 2,4 kg zerstoßenes Eis gegeben. Der erhaltene Niederschlag wird zusammen mit 85 g KOH, 85 ml Wasser und 255 ml Ethanol für 2 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Zugabe von 850 ml Wasser wird unter verminderter Druck das Ethanol abdestilliert. Man erhält nach der Aufarbeitung des resultierenden Niederschlages 72 g N-(3-Dimethylamino-2-methyl-phenyl)-thioharnstoff.

4. Stufe:

72 g des Thioharnstoffs aus Stufe 3 werden in 345 ml Methanol aufgenommen und nach Zugabe von 22,6 ml Methyljodid für 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die resultierende Lösung wird unter verminderter Druck eingeengt; man erhält 120 g N-(3-Dimethylamino-2-methylphenyl)-S-methyl-isothioharnstoff Hydrojodid.

5. Stufe:

120 g des Thiohamstoffs aus Stufe 4 wird in 350 ml Methanol mit 34,4 ml 1,2-Diaminoethan 17 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Mit verdünnter Salzsäure wird auf pH 7 eingestellt. Die wässrige Phase wird 3mal mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wird die wässrige Phase mit 5N NaOH alkalisch gestellt und noch 3mal mit Ethylacetat extrahiert, diese Extrakte werden vereinigt, mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält ein Öl, das über Silicagel chromatographiert wird (Fließmittel Toluol, Dioxan, Ethanol, Ammoniak 10:8:3:1 = "Super-T").

Man erhält 17.9 g 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenyl-imino)imidazolidine.
Schmelzpunkt 116 - 118°C.

Beispiel 2:2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin

6,55 g 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenyl-imino)imidazolidin werden in 75 ml Chloroform gelöst und unter Rühren bei 0°C mit 1,53 ml Brom versetzt. Nach zwei Stunden bei 0°C wird die Lösung unter verminderter Druck eingeengt und der so erhaltene Rückstand mit verdünnter Salzsäure versetzt. Die wässrige Lösung wird zweimal mit Ether extrahiert - anschließend wird die wässrige Phase mit verdünnter NaOH alkalisch gestellt und noch dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden unter verminderter Druck eingeengt und der verbleibende Rückstand chromatographisch aufgearbeitet (Silicalgel, Fließmittel "Super-T" (Bsp. 1)).

Man erhält 3,4 g 2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methyl-phenylimino)-imidazolidin vom Schmp. 157 - 158°C als weißes Pulver.

In Analogie zu den beschriebenen Verfahren wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2-(4-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin
 2-(4,6-Dibrom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin
 2-(6-Chlor-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin
 2-(3-Acetylamino-6-chlorphenylimino)-imidazolidin, Schmp. 236 - 238°C
 2-(2-Methyl-3-phthalimidophenylimino)-imidazolidin, Schmp. 189 - 190°C
 2-(6-Chlor-3-phthalimidophenylimino)-imidazolidin, Schmp. 239 - 241°C
 2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin, Schmp. 155 - 157°C
 2-(3-Amino-4-fluorphenylimino)-imidazolidin, (2HCl), Schmp. 222°C
 2-(3-Amino-4-methylphenylimino)-imidazolidin, (HCl),
 2-(3-Amino-6-methylphenylimino)-imidazolidin, (HCl), Schmp. 194 - 196°C
 2-(3-Amino-6-chlorphenylimino)-imidazolidin, (HCl), Schmp. 197 - 198°C
 2-(3-Amino-4,6-dibrom-2-methylphenylimino)-imidazolidin, Schmp. 154 - 155°C
 2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin, (HCl), Schmp. 204 - 206°C

Im einzelnen werden folgende Verbindungen namentlich genannt:

2-(2,6-Diethylphenyl-imino)-imidazolidin
 2-(2-Chlor-6-methylphenylimino)-imidazolidin
 2-(2,6-Dichlor-phenylimino)-imidazolidin
 2-(2-Chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin
 2-(2,4-Dichlorphenylimino)-imidazolidin
 2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylimino)-imidazolidin
 2-(5-Fluor-2-methylphenylimino)-imidazolidin
 2-(3-Brom-2-methylphenylimino)-imidazolidin
 2-(2-Chlor-3-methylphenylimino)-imidazolidin
 2-(2-Fluor-6-trifluormethylphenylimino)-imidazolidin
 2-(2-Chlor-4-cyclopropylphenylimino)-imidazolidin
 2-(4-Amino-3,5-dibromphenylimino)-imidazolidin
 2-(3-Fluor-4-methylphenylimino)-imidazolidin
 2-(6-Brom-2-fluorphenylimino)-imidazolidin
 4-(2-Imidazolin-2-ylamino)-2-methylindazol
 5-Chlor-4-(imidazolin 2-yl-amino)-benzothiadiazol (Tizanidine)
 2-[(2-Chlor-4-methyl-3-thienyl)amino]-2-imidazolin (Tiamenidin)
 2-(2,5-Dichlorphenylimino)-imidazolidin

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und II können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure oder organische Säuren wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Caprinsäure, Valeriansäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Benzoësäure, p-Hydroxybenzoësäure, p-Aminobenzoësäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, Ethanphosphonsäure.

Bevorzugt sind die entsprechenden Hydrobromide und -chloride als Säureadditionssalze.

Pharmazeutische Zubereitungen, die die beschriebenen Verbindungen enthalten, können verwendet werden in Form von Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säften, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dregéeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Dragéehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injectiōnslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalosalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injectiōnflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die den Wirkstoff, beziehungsweise die Wirkstoffkombination enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol, beziehungsweise dessen Derivate, herstellen.

Zum Zweck der transdermalen Applikation können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in entsprechend geeignete Träger (Pflaster), beispielsweise aus Polyacrylaten, eingearbeitet werden. Geeignete Adjuvantien können eingesetzt werden, um die Freigaberate zu erhöhen.

Als therapeutisch wirksame Einzeldosis wird bei oralen Applikationen eine Dosis von 1 bis 50 mg vorgeschlagen.

Beispiel A: Tabletten

| | |
|--|-------------|
| 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin HBr | 10 mg |
| Michzucker | 65 mg |
| Maisstärke | 125 mg |
| sek. Calciumphosphat | 40 mg |
| lösliche Stärke | 3 mg |
| Magnesiumstearat | 4 mg |
| <u>kolloidale Kieselsäure</u> | <u>4 mg</u> |
| insgesamt | 251 mg |

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Hilfsstoffe vermischt, intensiv mit einer wässrigen Lösung der löslichen Stärke durchgeknetet und in üblicher Weise mit Hilfe eines Siebes granuliert. Das Granulat wird mit dem Rest der Hilfsstoffe vermischt und zu Dragéekernen von 250 mg Gewicht verpreßt, die dann in üblicher Weise mit Hilfe von Zucker, Talkum und Gummi arabicum dragiert werden.

Beispiel B: Ampullen

| | |
|--|---------|
| 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin HBr | 1,0 mg |
| Natriumchlorid | 18,0 mg |
| dest. Wasser ad | 2,0 ml |

Herstellung:

Wirkstoff und Natriumchlorid werden in Wasser gelöst und unter Stickstoff in Glasampullen abgefüllt.

Beispiel C: Tropfen

| | |
|--|--------|
| 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin HBr | 0,02 g |
| p-Hydroxybenzoësäuremethylester | 0,07 g |
| p-Hydroxybenzoësäurepropylester | 0,03 g |
| entmineralisiertes Wasser ad | 100 ml |

Beispiel D: Injektionslösung

| | |
|--|-------------|
| 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin HBr | 1,5 Teile |
| Natriumsalz der Ethyldiamintetraessigsäure | 0,2 Teile |
| dest. Wasser ad | 100,0 Teile |

Herstellung:

Der Wirkstoff und das Natriumsalz der Ethyldiamintetraessigsäure werden in genügend Wasser gelöst und mit Wasser auf das gewünschte Volumen aufgefüllt. Die Lösung wird von suspendierten Partikeln filtriert und in 2-ml-Ampullen unter aseptischen Bedingungen abgefüllt. Zuletzt werden die Ampullen sterilisiert und verschlossen. Jede Ampulle enthält 20 mg Wirkstoff.

Ein Vorteil der beschriebenen Verbindungen beruht darauf, daß sie in erster Linie auf die Urethra wirken und geringe oder keine Wirkung auf das cardiovasculäre System zeigen.

Die selektive pharmakologische Wirkung der erfundungsgemäßen Verbindungen werden am Beispiel 2 - dem 2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin - und einer Vergleichsverbindung, dem Phenylephrin – durch Messung des intraluminalen Druckes der Urethra und des Blutdrucks beim Kaninchen gezeigt.

Weibliche japanische weiße Kaninchen (Gewicht 3,0 bis 3,5 kg) werden mit Urethan anesthetisiert (1 g/kg i.p.). Eine Polyethylenkanüle wird mittels eines kleinen Schnittes in die Harnblase eingeführt. Die Änderungen des intraluminalen Druckes werden über einen Ballon in der Urethra bestimmt, der ca. 1,5 ml Wasser bei 37°C enthält. Der intraurethrale Druck wird mittels eines Druckspannungswandlers auf einen Polygraph aufgezeichnet.

Im geöffneten Halsbereich wird die Ateria carotis kanüliert um den Blutdruck zu messen, gleichzeitig wird zur Aufrechterhaltung der Atmung die Trachea intubiert. Die Änderungen des Blutdruckes werden über einen Druckspannungswandler auf einen Polygraph aufgezeichnet. Die Herzfrequenz wurde unter Verwendung eines Tachometers gemessen.

Phenylephrin und die Verbindung des Beispiels 2 werden i.v. über eine Polyethylenkanüle in die Vena femoralis gegeben. Verglichen werden Dosierungen von 30 µg/kg Phenylephrin mit 10 µg/kg der Verbindung des Beispiels 2.

Verglichen mit Phenylephrin zeigt die Verbindung des erfindungsgemäßen Beispiels 2 hinsichtlich der Kontraktion der Urethra eine um den Faktor 2,73 höhere Wirkungsstärke sowie eine um den Faktor 4,3 längere Wirkungsdauer. Im Vergleich dazu beträgt die Erhöhung des Blutdruckes bei der erfindungsgemäßen Verbindung lediglich das 1,39-fache gegenüber der Vergleichsverbindung Phenylephrin. Bemerkenswert ist, daß die Erhöhung des Blutdruckes im Vergleich zu Phenylephrin nur unwesentlich (Faktor 1,17) verlängert wird. Diese Versuche belegen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen selektiv auf die Urethra wirken. Als selektive α 1L-adrenorezeptor Agonisten sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Harninkontinenzleiden, insbesondere zur Behandlung der Strefinkontinenz geeignet.

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I

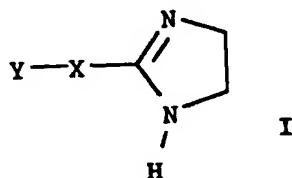
| | Kontraktion der Urethra | Wirkungsdauer | Blutdruck- erhöhung | Wirkungsdauer |
|--------------|----------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| Phenylephrin | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Beispiel 2 | 273 | 430 | 139 | 117 |

Angaben in %

Beispiel 2 = 2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenyl-imino)imidazolidin

Patentansprüche

1. Verwendung von $\alpha_1 L$ -Agonisten für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Stressinkontinenz.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die $\alpha_1 L$ -Agonisten die allgemeine Formel I

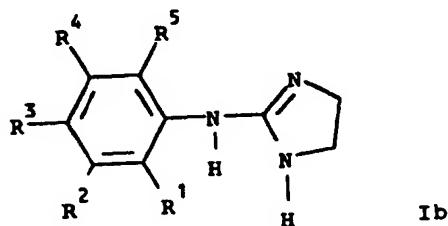


haben, worin

Y ein gegebenenfalls substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist
oder
Y ein 5- oder 6-gliedriger gegebenenfalls maximal ungesättigter
und gegebenenfalls substituierter heterocyclischer Ring ist, der als
Heteroatome Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält;
und
X -NH-, -CH₂-, -OCH₂-, -O-CHCH₃-, -CH=N-NH-, -N=N- oder -NZ-,
mit Z = -CH₂-CH=CH₂ oder Cyclopropylmethyl bedeutet,
sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze.

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei in der Verbindung der Formel I
X -NH- ist.
4. Verwendung nach Anspruch 2 oder 3, wobei in der Verbindung der
Formel I Y ein gegebenenfalls substituiertes Thienyl, Furyl,
Pyrrol, Tetrahydropyrrolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyranyl, 1,3-Thiazolyl,
Imidazolyl, Imidazolinyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Tetrazolyl,
Isothiazolyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Thiadiazinyl oder Piperidinyl ist,
das über ein C-Atom an die Gruppe X gebunden ist.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, wobei die Verbindung der Formel I Tiamenidin ist.
6. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der allgemeinen Formel Ib



worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ unabhängig voneinander wie folgt definiert sind:

Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, CF₃, -OCF₃ oder NR⁶R⁷ mit

R₆ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, oder C₂-C₄-Acyl,

R₇ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, oder C₂-C₄-Acyl;

oder

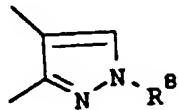
R₆ und R₇ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei jedes weitere Stickstoffatom durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

oder R₆ und R₇ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom

Phthalimido;

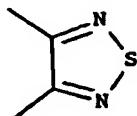
oder

R₁ und R₂ bilden zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



worin R⁸ C₁-C₃-Alkyl ist,

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



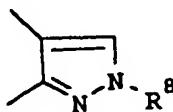
wobei R³, R⁴ und R⁵ wie zuvor definiert sind, sowie deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Stressinkontinenz.

7. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 6,
worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ unabhängig voneinander wie folgt definiert sind:

Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyi, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C₁-C₄-Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, oder Acetyl,

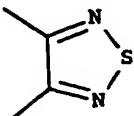
R₆ Wasserstoff, Cyclopropyl, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, oder Acetyl;

oder
R₆ und R₇ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;
oder
R₁ und R₂ bilden zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



worin R⁸ Methyl ist,

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R³, R⁴ und R⁵ wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten.

8. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 6,

worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ unabhängig voneinander wie folgt definiert sind:

Wasserstoff, Ethyl, Methyl, Cyclopropyl, Fluor, Chlor, Brom, CF₃ oder NR⁶R⁷ mit

R⁶ Wasserstoff, Methyl oder Acetyl,

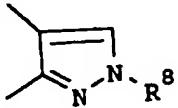
R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Acetyl;

oder

R⁶ und R⁷ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

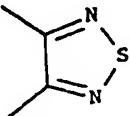
oder

R¹ und R² bilden zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



worin R⁸ Methyl ist,

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R₃, R₄ und R₅ wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten.

9. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 6,

worin

R₁ Wasserstoff, Ethyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃ ist,

R₂ Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder -NR⁶R⁷ ist, worin

R₆ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, C₂-C₄-Acyl, bevorzugt Acetyl und

R₇ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, C₂-C₄-Acyl, bevorzugt Acetyl ist

oder

R₆ und R₇ zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

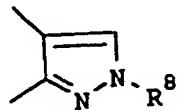
R₃ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, NH₂ oder Cyclopropyl ist;

R₄ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃ ist;

R₅ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Ethyl oder Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃ ist;

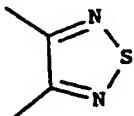
oder

R₁ und R₂ zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



bilden, worin R₈ Methyl ist.

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R³, R⁴ und R⁵ wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten.

10. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der Formel Ib nach Anspruch 6, worin

R¹ Wasserstoff oder Methyl ist;

R² Methyl, Chlor, CF₃, NH₂ oder N(CH₃)₂ ist;

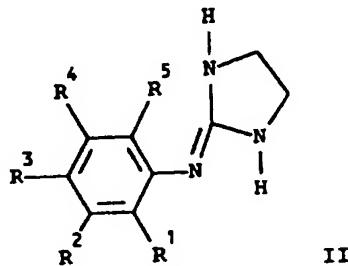
R³ Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom ist;

R⁴ Wasserstoff ist;

R⁵ Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom ist.

11. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der Formel Ib nach Anspruch 6, worin die Verbindung
 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
 2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
 2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin,
 2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin
 oder
 2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylimino)-imidazolidin ist.

12. Neue Phenyliminoimidazolidine der allgemeinen Formel II



worin

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, CF₃ oder -OCF₃;

R² -NR⁶R⁷ mit

R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₄-Acyl,

R⁷ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₄-Acyl,

oder

R⁶ und R⁷ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei weitere Heterotatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei jedes weitere Stickstoffatom durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann; oder R⁶ und R⁷ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

R³ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, CF₃ oder -OCF₃;

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Halogen;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, CF₃ oder -OCF₃

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen 2-(3-Diethylamino-2-methyl)imidazolidin.

13. Phenyliminoimidazolidine nach Anspruch 12,

worin
 R^1 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Cyclopropyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, CF₃ oder
-OCF₃;

R^2 -NR⁶R⁷ mit

R^6 Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl oder Acetyl,

R^7 Wasserstoff, Cyclopropyl, C₁-C₄-Alkyl oder Acetyl,
oder

R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

R^3 Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
CF₃ oder -OCF₃;

R^4 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Methyl, Halogen;

R^5 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, CF₃ oder
-OCF₃ bedeuten.

14. Phenyliminoimidazolidine nach Anspruch 12, worin

R^1 Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt
Methyl, Cyclopropyl, C₁-C₃-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen,
bevorzugt Chlor oder Brom, CF₃;

R^2 -NR⁶R⁷ mit

R^6 Wasserstoff, Cyclopropyl, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl,

R^7 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl,
oder R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido
bilden;

R³ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C₁-C₃-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF₃;

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C₁-C₃-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C₁-C₃-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF₃ bedeuten.

15. Phenyliminoimidazolidine nach Anspruch 12, worin

R¹ Wasserstoff oder Methyl ist,

R² -NR⁶R⁷ mit

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Methoxy oder

R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R³ Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor oder Brom;

R⁴ Wasserstoff

R⁵ Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom bedeuten.

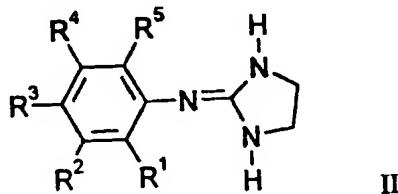
16. Phenyliminoimidazolidin nach Anspruch 12, das
 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
 2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
 2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin
 oder
 2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin ist.

17. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel II gemäß einem der Ansprüche 12 bis 16 sowie übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

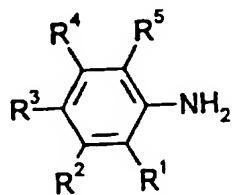
18. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen mischt.

19. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II wie in einem der Ansprüche 12 bis 16 definiert für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere Streßinkontinenz.

20. Analogieverfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

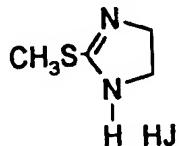


nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Anilin der allgemeinen Formel



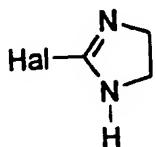
worin R¹ bis R⁵ wie zuvor definiert sind mit einer der folgenden Verbindungen

a)



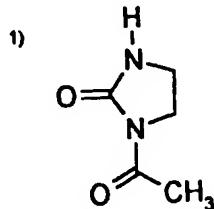
oder

b)



oder

c)



2) CH_3OH
 5h Rückfluß oder 1N NaOH
 in Ethanol
 1h 60°C

umsetzt und
 die nach einem der Verfahren a-c erhaltenen Verbindungen
 gegebenenfalls in ihre pharmakologisch verträglichen
 Säureadditionssalze überführt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 96/01568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | EP,A,0 416 841 (HITACHI CHEMICAL CO., LTD.) 13 March 1991 see the whole document --- | 1 |
| X | WO,A,94 08040 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORPORATION) 14 April 1994 see page 50, line 17 - line 29 see claim 130 --- | 1 |
| X | EP,A,0 599 697 (SYNTHELABO) 1 June 1994 see page 13 --- | 1 |
| X | US,A,4 226 773 (KYNCL) 7 October 1980 see the whole document --- | 2 -/- |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

17 September 1996

Date of mailing of the international search report

03.10.96

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Theuns, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 96/01568

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| X, P | EP,A,0 682 028 (SYNTHELABO) 15 November 1995 see page 9, line 44 - line 45 see page 9, line 6 - line 8 --- | 2 |
| X | PROG.CLIN.BIOL.RES., vol. 78, 1981, pages 101-103, XP000602071 J.NORDLING ET AL.: "Sympathetic Influence on Striated Urethral Sphincter in Urinary Incontinence" see the whole document --- | 2 |
| X | JPN.J.PHARMACOL.. vol. 58, no. 4, 1992, pages 339-346, XP000602099 H.KONTANI ET AL.: "Effects of Adrenergic Agonists on an Experimental Urinary Incontinence Model in Anesthetized Rabbits" see the whole document --- | 2 |
| X | UROLOGY, vol. 43, no. 3, March 1994, pages 324-327, XP000602098 J.G. VAN SAVAGE ET AL.: "EFFECTS OF ALPHA-ADRENERGIC AGONIST ON NEOBLADDER WATER AND ELECTROLYTE TRANSPORT" see abstract --- | 2 |
| X | BIOCHEM. PHARMACOL., vol. 32, no. 12, 1983, pages 1933-1940, XP000601225 W.C.RANDALL ET AL.: "MULTIPLE CENTRAL ALPHA2 ADRENOCEPTORS OF AVIAN AND MAMMALIAN SPECIES" see table 2 --- | 12 |
| X | EP,A,0 236 636 (ALCON LABORATORIES INC) 16 September 1987 see page 4; table 2 --- | 12 |
| X | EP,A,0 149 140 (BEECHAM GROUP PLC) 24 July 1985 see page 20 see page 6 --- | 12 |
| X | EP,A,0 070 084 (BEECHAM GROUP PLC) 19 January 1983 see page 25 - page 26 see claim 6 --- | 12 |
| 1 | EP,A,0 117 102 (BEECHAM GROUP PLC) 29 August 1984 see example 11 --- | 12 |
| | -/- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International Application No PCT/EP 96/01568 |
|---|

| C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | US,A,4 587 257 (DESGNTIS ET AL.) 6 May 1986 see the whole document --- | 12 |
| X | EP,A,0 081 923 (ALCON LABORATORIES INC) 22 June 1983 see the whole document --- | 12 |
| X | EP,A,0 081 924 (ALCON LABORATORIES INC) 22 June 1983 see the whole document --- | 12 |
| X | US,A,4 287 201 (OLSON ET AL.) 1 September 1981 see the whole document --- | 12 |
| X | DE,A,28 54 659 (C.H.BOEHRINGER SOHN) 10 July 1980 see claim 1 --- | 12 |
| X | DE,A,28 06 811 (C.H.BOEHRINGER SOHN) 23 August 1979 see claim 1 ----- | 12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 96/01568

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-3, 4-5 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see annex

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 96/01568

A complete search is basically impossible given the definition of compounds in claim 1. In view of the large number of compounds defined in claims 2-3, the search had to be limited. The search covered the use of compounds of formula I wherein Y is an optionally substituted phenyl or naphthyl radical and X stands for -NH-.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/01568

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|--|--|
| EP-A-0416841 | 13-03-91 | CA-A- 2024428 DE-D- 69008466 DE-T- 69008466 JP-A- 3173819 JP-B- 7008795 US-A- 5145851 | 07-03-91 01-06-94 18-08-94 29-07-91 01-02-95 08-09-92 |
| WO-A-9408040 | 14-04-94 | AU-A- 5165693 CA-A- 2145182 EP-A- 0663014 ES-T- 2085247 JP-T- 8505044 | 26-04-94 14-04-94 19-07-95 01-06-96 04-06-96 |
| EP-A-0599697 | 01-06-94 | FR-A- 2698364 FR-A- 2706899 AU-B- 662846 AU-A- 5183193 CA-A- 2109774 CN-A- 1091743 CZ-A- 9302521 FI-A- 935196 HU-A- 70504 JP-A- 6211869 NO-A- 934227 NZ-A- 250258 PL-A- 301143 SK-A- 130893 US-A- 5380742 ZA-A- 9308746 | 27-05-94 30-12-94 14-09-95 09-06-94 25-05-94 07-09-94 15-06-94 25-05-94 30-10-95 02-08-94 25-05-94 26-07-95 30-05-94 09-11-94 10-01-95 30-06-94 |
| US-A-4226773 | 07-10-80 | NONE | |
| EP-A-0682028 | 15-11-95 | FR-A- 2719844 AU-A- 1793395 CA-A- 2148880 CN-A- 1117970 CZ-A- 9501196 FI-A- 952250 HU-A- 72667 JP-A- 8053457 | 17-11-95 16-11-95 11-11-95 06-03-96 15-11-95 11-11-95 28-05-96 27-02-96 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| | |
|-----------------------------|--|
| Int ional Application No | |
| PCT/EP 96/01568 | |

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date | |
|--|------------------|---|--|--|
| EP-A-0682028 | | NO-A- 951812 NZ-A- 272090 PL-A- 308516 SK-A- 59795 | 13-11-95 26-03-96 13-11-95 06-12-95 | |
| EP-A-0236636 | 16-09-87 | US-A- 4587257 | 06-05-86 | |
| EP-A-0149140 | 24-07-85 | AU-A- 3685884 JP-A- 60156675 | 04-07-85 16-08-85 | |
| EP-A-0070084 | 19-01-83 | AU-A- 8293682 JP-A- 57181060 | 27-10-83 08-11-82 | |
| EP-A-0117102 | 29-08-84 | JP-A- 59157069 US-A- 4596818 | 06-09-84 24-06-86 | |
| US-A-4587257 | 06-05-86 | EP-A- 0236636 AU-B- 585309 AU-A- 5322486 | 16-09-87 15-06-89 06-08-87 | |
| EP-A-0081923 | 22-06-83 | US-A- 4461904 CA-A- 1183545 JP-C- 1837579 JP-A- 58109473 | 24-07-84 05-03-85 11-04-94 29-06-83 | |
| EP-A-0081924 | 22-06-83 | CA-A- 1201066 CA-C- 1194418 JP-C- 1772159 JP-B- 4053846 JP-A- 58116417 US-A- 4517199 US-A- 4515800 US-A- 4644007 | 25-02-86 01-10-85 14-07-93 27-08-92 11-07-83 14-05-85 07-05-85 17-02-87 | |
| US-A-4287201 | 01-09-81 | AU-A- 6796881 EP-A- 0035393 JP-A- 56147773 | 10-09-81 09-09-81 16-11-81 | |
| DE-A-2854659 | 10-07-80 | AT-T- 1903 AU-B- 526539 | 15-12-82 20-01-83 | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| | |
|-----|------------------------------|
| Int | International Application No |
| | PCT/EP 96/01568 |

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|----------|------------------|
| DE-A-2854659 | | AU-A- | 5389379 | 26-06-80 |
| | | CA-A- | 1112648 | 17-11-81 |
| | | EP-A- | 0012822 | 09-07-80 |
| | | JP-B- | 1018071 | 03-04-89 |
| | | JP-A- | 55083754 | 24-06-80 |
| <hr/> | | | | |
| DE-A-2806811 | 23-08-79 | AU-B- | 519357 | 26-11-81 |
| | | AU-A- | 4432679 | 23-08-79 |
| | | BE-A- | 874253 | 16-08-79 |
| | | FR-A- | 2417503 | 14-09-79 |
| | | GB-A,B | 2014983 | 05-09-79 |
| | | JP-A- | 54122274 | 21-09-79 |
| | | NL-A- | 7901242 | 21-08-79 |
| | | US-A- | 4213995 | 22-07-80 |
| <hr/> | | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01568

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes IPK 6 A61K31/415

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | EP,A,0 416 841 (HITACHI CHEMICAL CO., LTD.) 13.März 1991 siehe das ganze Dokument --- | 1 |
| X | WO,A,94 08040 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORPORATION) 14.April 1994 siehe Seite 50, Zeile 17 - Zeile 29 siehe Anspruch 130 --- | 1 |
| X | EP,A,0 599 697 (SYNTHELABO) 1.Juni 1994 siehe Seite 13 --- | 1 |
| X | US,A,4 226 773 (KYNCL) 7.Oktober 1980 siehe das ganze Dokument --- | 2 |
| | | -/- |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siche Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kohäriert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *'A' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

| | |
|---|---|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 17.September 1996 | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 03.10.96 |
| Name und Postanschrift der internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+ 31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Theuns, H |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01568

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X, P | EP,A,0 682 028 (SYNTHELABO) 15.November 1995 siehe Seite 9, Zeile 44 - Zeile 45 siehe Seite 9, Zeile 6 - Zeile 8 --- | 2 |
| X | PROG.CLIN.BIOL.RES., Bd. 78, 1981, Seiten 101-103, XP000602071 J.NORDLING ET AL.: "Sympathetic Influence on Striated Urethral Sphincter in Urinary Incontinence" siehe das ganze Dokument --- | 2 |
| X | JPN.J.PHARMACOL., Bd. 58, Nr. 4, 1992, Seiten 339-346, XP000602099 H.KONTANI ET AL.: "Effects of Adrenergic Agonists on an Experimental Urinary Incontinence Model in Anesthetized Rabbits" siehe das ganze Dokument --- | 2 |
| X | UROLOGY, Bd. 43, Nr. 3, März 1994, Seiten 324-327, XP000602098 J.G. VAN SAVAGE ET AL.: "EFFECTS OF ALPHA-ADRENERGIC AGONIST ON NEOBLADDER WATER AND ELECTROLYTE TRANSPORT" siehe Zusammenfassung --- | 2 |
| X | BIOCHEM. PHARMACOL., Bd. 32, Nr. 12, 1983, Seiten 1933-1940, XP000601225 W.C.RANDALL ET AL.: "MULTIPLE CENTRAL ALPHA2 ADRENOCEPTORS OF AVIAN AND MAMMALIAN SPECIES" siehe Tabelle 2 --- | 12 |
| X | EP,A,0 236 636 (ALCON LABORATORIES INC) 16.September 1987 siehe Seite 4; Tabelle 2 --- | 12 |
| X | EP,A,0 149 140 (BEECHAM GROUP PLC) 24.Juli 1985 siehe Seite 20 siehe Seite 6 --- | 12 |
| X | EP,A,0 070 084 (BEECHAM GROUP PLC) 19.Januar 1983 siehe Seite 25 - Seite 26 siehe Anspruch 6 --- | 12 |
| 1 | EP,A,0 117 102 (BEECHAM GROUP PLC) 29.August 1984 siehe Beispiel 11 --- | 12 |
| | | -/- |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

| |
|---|
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 96/01568 |
|---|

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | US,A,4 587 257 (DESGANTIS ET AL.) 6.Mai 1986 siehe das ganze Dokument --- | 12 |
| X | EP,A,0 081 923 (ALCON LABORATORIES INC) 22.Juni 1983 siehe das ganze Dokument --- | 12 |
| X | EP,A,0 081 924 (ALCON LABORATORIES INC) 22.Juni 1983 siehe das ganze Dokument --- | 12 |
| X | US,A,4 287 201 (OLSON ET AL.) 1.September 1981 siehe das ganze Dokument --- | 12 |
| X | DE,A,28 54 659 (C.H.BOEHRINGER SOHN) 10.Juli 1980 siehe Anspruch 1 --- | 12 |
| X | DE,A,28 06 811 (C.H.BOEHRINGER SOHN) 23.August 1979 siehe Anspruch 1 ----- | 12 |

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01568

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____ weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. 1-3, 4-5 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

Siehe Anhang!

3. Ansprüche Nr. _____ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Im Hinblick auf die Definition der Verbindungen in Anspruch 1, ist eine vollständige Recherche grundsätzlich nicht möglich. Im Hinblick auf die grosse Anzahl von Verbindungen der in den Ansprüchen 2-3 definierten Verbindungen, musste die Recherche beschränkt werden. Gesucht wurde die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin Y ein gegebenenfalls substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist und X - NH- bedeutet.
(Siehe Richtlinien, III, 2.3)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01568

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|----------------------------|--|--|
| EP-A-0416841 | 13-03-91 | CA-A- 2024428 DE-D- 69008466 DE-T- 69008466 JP-A- 3173819 JP-B- 7008795 US-A- 5145851 | 07-03-91 01-06-94 18-08-94 29-07-91 01-02-95 08-09-92 |
| WO-A-9408040 | 14-04-94 | AU-A- 5165693 CA-A- 2145182 EP-A- 0663014 ES-T- 2085247 JP-T- 8505044 | 26-04-94 14-04-94 19-07-95 01-06-96 04-06-96 |
| EP-A-0599697 | 01-06-94 | FR-A- 2698364 FR-A- 2706899 AU-B- 662846 AU-A- 5183193 CA-A- 2109774 CN-A- 1091743 CZ-A- 9302521 FI-A- 935196 HU-A- 70504 JP-A- 6211869 NO-A- 934227 NZ-A- 250258 PL-A- 301143 SK-A- 130893 US-A- 5380742 ZA-A- 9308746 | 27-05-94 30-12-94 14-09-95 09-06-94 25-05-94 07-09-94 15-06-94 25-05-94 30-10-95 02-08-94 25-05-94 26-07-95 30-05-94 09-11-94 10-01-95 30-06-94 |
| US-A-4226773 | 07-10-80 | KEINE | |
| EP-A-0682028 | 15-11-95 | FR-A- 2719844 AU-A- 1793395 CA-A- 2148880 CN-A- 1117970 CZ-A- 9501196 FI-A- 952250 HU-A- 72667 JP-A- 8053457 | 17-11-95 16-11-95 11-11-95 06-03-96 15-11-95 11-11-95 28-05-96 27-02-96 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

| | |
|------------------------------|-----------------|
| Internationales Aktenzeichen | PCT/EP 96/01568 |
|------------------------------|-----------------|

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|----------------------------|---|--|
| EP-A-0682028 | | NO-A- 951812 NZ-A- 272090 PL-A- 308516 SK-A- 59795 | 13-11-95 26-03-96 13-11-95 06-12-95 |
| EP-A-0236636 | 16-09-87 | US-A- 4587257 | 06-05-86 |
| EP-A-0149140 | 24-07-85 | AU-A- 3685884 JP-A- 60156675 | 04-07-85 16-08-85 |
| EP-A-0070084 | 19-01-83 | AU-A- 8293682 JP-A- 57181060 | 27-10-83 08-11-82 |
| EP-A-0117102 | 29-08-84 | JP-A- 59157069 US-A- 4596818 | 06-09-84 24-06-86 |
| US-A-4587257 | 06-05-86 | EP-A- 0236636 AU-B- 585309 AU-A- 5322486 | 16-09-87 15-06-89 06-08-87 |
| EP-A-0081923 | 22-06-83 | US-A- 4461904 CA-A- 1183545 JP-C- 1837579 JP-A- 58109473 | 24-07-84 05-03-85 11-04-94 29-06-83 |
| EP-A-0081924 | 22-06-83 | CA-A- 1201066 CA-C- 1194418 JP-C- 1772159 JP-B- 4053846 JP-A- 58116417 US-A- 4517199 US-A- 4515800 US-A- 4644007 | 25-02-86 01-10-85 14-07-93 27-08-92 11-07-83 14-05-85 07-05-85 17-02-87 |
| US-A-4287201 | 01-09-81 | AU-A- 6796881 EP-A- 0035393 JP-A- 56147773 | 10-09-81 09-09-81 16-11-81 |
| DE-A-2854659 | 10-07-80 | AT-T- 1903 AU-B- 526539 | 15-12-82 20-01-83 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

| |
|------------------------------|
| Internationales Aktenzeichen |
| PCT/EP 96/01568 |

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|----------|-------------------------------|
| DE-A-2854659 | | AU-A- | 5389379 | 26-06-80 |
| | | CA-A- | 1112648 | 17-11-81 |
| | | EP-A- | 0012822 | 09-07-80 |
| | | JP-B- | 1018071 | 03-04-89 |
| | | JP-A- | 55083754 | 24-06-80 |
| ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |
| DE-A-2806811 | 23-08-79 | AU-B- | 519357 | 26-11-81 |
| | | AU-A- | 4432679 | 23-08-79 |
| | | BE-A- | 874253 | 16-08-79 |
| | | FR-A- | 2417503 | 14-09-79 |
| | | GB-A,B | 2014983 | 05-09-79 |
| | | JP-A- | 54122274 | 21-09-79 |
| | | NL-A- | 7901242 | 21-08-79 |
| | | US-A- | 4213995 | 22-07-80 |
| ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |